

# VU Research Portal

## De Schoonheid van Chemie

Orru, R.V.A.

2008

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

Orru, R. V. A. (2008). *De Schoonheid van Chemie*. Vrije Universiteit.

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)



## **De *Schoonheid* van Chemie**

Prof. dr. ir. Romano V.A. Orru

*Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar Bio-organische Chemie aan de faculteit der Exacte Wetenschappen van de Vrije Universiteit Amsterdam op 20 juni 2008.*

Mijnheer de Rector Magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders,

Als kleine jongen woonde ik in een typisch mijnwerkershuisje aan de rand van de wijk Beersdal in Heerlen. Vanuit dat huis had ik uitzicht op de enorme kolenberg van de Oranje-Nassau I mijn. Hij was begroeid met bomen en er liepen kleine donkere kronkelpaadjes, waarover ik uren kon dwalen. Natuurlijk was het verboden terrein, maar dat weerhield me niet om elke vrije minuut met mijn vriendjes over deze berg te struinen. Op zoek naar mooie stenen en andere schatten. Op de top van de kolenberg had ik een fantastisch uitzicht over de stad en over het terrein van een van de grootste mijnen van Nederland: de Oranje-Nassau I. Ik keek graag naar de mijn met zijn enorme schoorstenen, 'de lange Jan' en 'de lange Lies', de liftschachten, de walmende koeltorens en de treinen vol ruwe steenkool die af en aan reden. Wat speelde zich daar beneden toch af? Waarom waren kolen zo belangrijk? Mijn vader, een gastarbeider uit Sardinië, werkte daar. Elke werkdag daalde hij een paar honderd tot bijna tweeduizend meter af om kolen uit te hakken. Gevaarlijk en zwaar werk. Hij liet niet veel los over wat zich daar diep onder de grond allemaal afspeelde. Het bleef dus een mysterie voor me.

Dit werd het begin van mijn zoektocht. Naar wat? Een zoektocht naar, misschien wel, de bron van dit mysterie en de *schoonheid* die erin verborgen ligt. Op de middelbare school kreeg ik door, dat de natuurwetenschappen mij konden helpen bij deze zoektocht. En de scheikunde werd mijn gids.

Scheikunde is verandering. Actie. Daar kwam ik al vroeg achter. Samen met een vriendje vond ik het leuk om oud lood te verzamelen. We klauterden op de daken van oude sloophuizen in vervallen wijken als 'de Vranck' en 'de Husken' en haalden daar het lood rond de schoorstenen weg. We propten dit lood in een kuil in de grond en stookten er een flink vuur bovenop. Was het vuur uitgebrand, dan groeven we het lood weer op. Een prachtige glimmende 'steen' was het resultaat. Ideaal voor hinkelspelletjes want hij rolde niet weg van het vak waar je op gemikt had. Ik wist nog niets van oxidatiereacties af, maar besepte wel dat het omsmelten van het oude lood tot een glimmende steen een scheikundig proces moest zijn.

De scheikundepractica op de middelbare school betekenden ook actie. Neerslagen in allerlei kleuren ontstonden 'zomaar' uit heldere oplossingen en de vlammen van de bunzenbrander kregen, afhankelijk van het metaalzout dat je erin hield, de meest fantastische kleuren. Er waren kleine explosies en lekkere, zoete geuren. Er was vuur, rook en soms stank. Je maakte kleverige substanties of fantastisch mooie kristallen die groeiden in je glazen schaalje terwijl je ernaar stond te kijken. Toen was het pure fascinatie voor deze magische transformaties. Nog steeds zien we dagelijks in dit vak magische transformaties waar we niets van begrijpen. Scheikunde is de exacte wetenschap waarin je dit leert te begrijpen, te beïnvloeden en te gebruiken. De zoektocht naar begrip is een geweldige bezigheid en leidt steeds weer tot nieuwe verbazing over de *schoonheid* van dit vak.



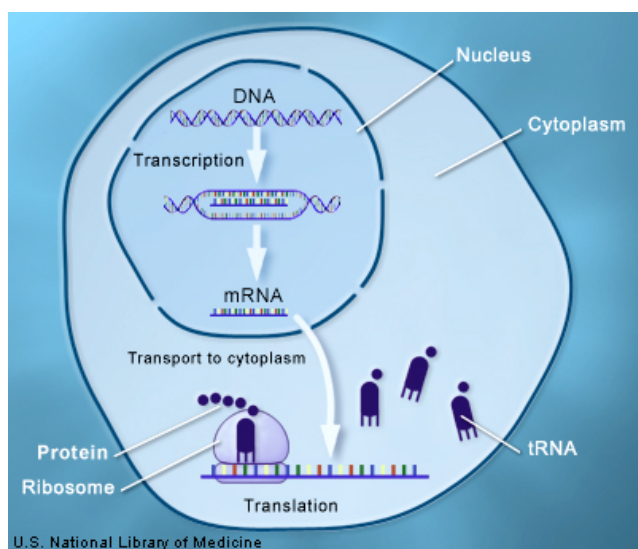


De bio-organische chemie, de discipline binnen de scheikunde waarvoor ik hier sta, bestudeert de organische chemie van levende organismen. De chemie in planten, dieren, maar ook gisten, schimmels en bacteriën.

In biologische processen is de hoofdrol weggelegd voor moleculen die voor een groot deel uit koolstof en waterstof zijn opgebouwd. Vroeger dachten ze nog dat alleen levende organismen deze verbindingen konden maken, vandaar 'organische' chemie. Maar sinds een kleine 200 jaar kunnen we deze moleculen, de organische verbindingen, ook in het laboratorium maken. Dit doen we met behulp van organische synthese. Ik kom hier nog op terug.

De complexiteit en adembenemende *schoonheid* van chemische processen en moleculen kan ik het beste illustreren aan de hand van twee voorbeelden uit de natuur. Het eerste voorbeeld is de structuur en functie van DNA: deoxyribonucleïnezuur, de drager van het erfelijk materiaal.

De Zwitserse chemicus Johann Friedrich Miescher ontdekte het in 1869. Hij wist DNA te zuiveren uit leukocyten, oftewel: witte bloedlichaampjes. De leukocieten haalde hij uit enorme hoeveelheden pus van een naburig ziekenhuis. De chemische structuur van DNA werd pas na lang puzzelen in 1953 ontrafeld door gecombineerd onderzoek van James Watson, Francis Crick, Maurice Wilkins en Rosalind Franklin. Voor deze prestatie kregen de eerste drie in 1962 een Nobelprijs. Rosalind Franklin was toen al overleden aan kanker. Een DNA-molecuul bestaat uit twee lange strengen van nucleotiden, die zich samen buigen tot een dubbele helix. Ieder nucleotide bestaat uit drie onderdelen: een zure fosfaat-groep, een heterocyclische stikstofbase en een suiker: de deoxyribose-eenheid. De twee strengen zijn aan elkaar verbonden door waterstofbruggen tussen een tweetal stikstofbasen. Zo'n basepaar verbindt twee tegenover elkaar liggende nucleotiden. De chemische structuur bepaalt of een setje heterocyclische basen met elkaar een paar kunnen vormen of niet.



In organismen zit het DNA in de kern van de cel in de vorm van chromosomen. Cellen hebben ieder hun eigen functie in een levend organisme en delen zich voortdurend. Bij elke deling kopieert de cel het DNA van een chromosoom. Dit proces noemen we replicatie. Via de voortplanting wordt het DNA doorgegeven aan het nageslacht. Op een chromosoom zitten tien- tot hondertallen genen die bestaan uit een of meer DNA-sequenties. Het aantal baseparen op een gen loopt in de miljoenen. De genen

bevatten de genetische codes voor het maken van één of meer eiwitten. DNA is dus zelf geen eiwit maar is de bakvorm voor allerlei soorten eiwitten. Het 'bakproces', de eiwitexpressie, is een ingewikkeld proces. De cel schrijft, via transcriptie, het DNA over naar messenger RNA en 'vertaalt' het daarna, via translatie, naar een eiwit. Bij de laatste stap helpen transfer RNA en ribosomaal RNA een handje mee. De eiwitten die zo gevormd worden, reguleren de biologische functies binnen en buiten de cel. Er zijn twintig gewone aminozuren die de cel gebruikt voor het bouwen van eiwitten.

Daarmee bereik je dus een onvoorstelbare chemische diversiteit. De gemaakte eiwitten sturen processen als: groei, vruchtbaarheid, bloedstolling, immuunrespons en ik kan nog wel even doorgaan. Waarmee ik maar wil zeggen dat achter alle lichaamsprocessen een adembenemend complex, chemisch systeem schuilt. Hoe beter je het leert kennen, hoe meer je onder de indruk raakt.

Nog een voorbeeld van adembenemende *schoonheid* is de stofwisseling. Cellen en organismen nemen hierbij stoffen op uit hun omgeving en zetten die via een cascade aan processen om in chemische energie. Met deze energie maakt de cel bouwstoffen en verwerkt het afvalstoffen. Bij de stofwisseling laat de cel chemische hoogstandjes zien waar je stil van wordt.

De cel zet koolhydraten, vetten en eiwitten om in suikers, vetzuren of aminozuren. Deze worden in oxidatiecycli of via de glycolyse verder afgebroken tot acetyl-CoA. Voor het afbreken tot acetyl-CoA volgt elke verbinding zijn eigen ingewikkelde chemische route. Het acetyl-CoA doorloopt daarna de citroenzuur- of Krebs-cyclus. In deze cyclus komen ATP en NADH vrij. Zij zijn de belangrijkste energiebronnen voor de cel. De afvalproducten uit deze cyclus zijn koolstofdioxide en water. De naam Krebs-cyclus is afkomstig van Sir Hans Adolf Krebs die hiervoor in 1953 de Nobelprijs voor de Fysiologie of Geneeskunde kreeg.

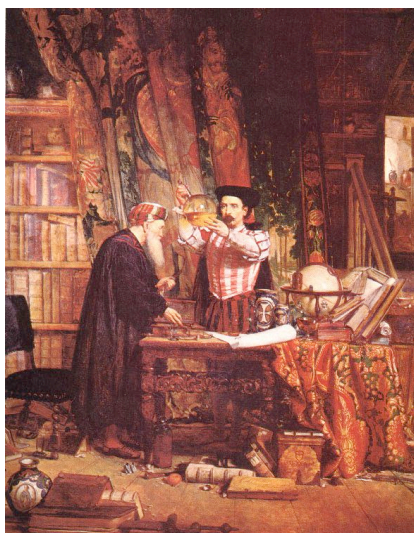
De stofwisseling is meer dan de citroenzuurcyclus. In veel laboratoria hangen posters van de oude firma Boehringer Mannheim, nu Roche, met daarop de complete metabole stofwisselingsroutes. Cofactoren, hormonen, enzymen en vitaminen spelen een rol in de vele ingewikkelde cascadeprocessen. Elke route haakt weer in de volgende. Een beetje zoals bij het wereldrecord dominostenen omgooien. Het is een fantastisch samenspel van enzymen en chemische reacties. Een perfecte chemische miniaturfabriek waarin niets teveel is, elk proces volledig is uitgebalanceerd en alle onderdelen in elkaar passen.

Maar denk nu niet dat we alles al weten. Daarvoor zijn biologische systemen en de betrokken moleculen te complex. Mooi, maar zo ingewikkeld dat de moed je misschien in de schoenen zinkt. Hoe kunnen we dit ooit allemaal begrijpen? Maar je moet je realiseren dat alle biologische processen terug te voeren zijn op veranderingen in moleculen en interacties tussen functionele groepen. Een alcohol, een amine, een carbonzuur, noem maar op. Deze processen verschillen niet wezenlijk van de veranderingen die plaatsvinden in chemische reacties tussen kleine organische moleculen. De bio-organische chemie is het handvat, het gereedschap waarmee we de biologische processen kunnen onderzoeken. Met onze kennis uit de klassieke organische chemie, dus met de kennis over reactiemechanismen, reactiviteit en functie, kunnen we de biologie begrijpen.

Voor bio-organici, zoals ik, is de organische synthese essentieel. We knutselen kleine en grote moleculen in elkaar uit eenvoudige beginstoffen. Dit zijn vaak zelf bedachte, nieuwe moleculen die helemaal niet in de natuur voorkomen. In principe kunnen we aan zulke synthetische moleculen elke gewenste eigenschap meegeven. Met deze moleculen onderzoeken we vervolgens heel gericht een biologisch proces.

De organische synthese komt als tak van sport binnen de chemie voort uit de alchemie, een duister vak uit de middeleeuwen en daarvóór. Alchemisten waren op zoek naar de 'steen der wijzen', een methode om onedele metalen in goud om te zetten. Maar ze zochten ook naar tegengiften voor slangenbeten en ze waren zich

bewust van de heilzame werking van veel planten. Algemeen bekend zijn de pogingen van alchemisten om een elixer te maken om onsterfelijk te worden. Hoe lachwekkend



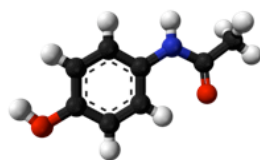
dit op ons nu ook overkomt, het werk van de alchemisten is van groot belang geweest. Ze beseften dat er overal in de natuur substanties verborgen zaten en dat je die kon omvormen. Hoe dat precies zat, wisten ze niet, maar omdat ze het experiment hoog in hun vaandel hadden staan, spreken hun ontdekkingen nog steeds tot de verbeelding. Zo speelden de alchemisten het klaar om in de loop der eeuwen een kleine vijftig van de tegenwoordig bekende chemische elementen te ontdekken. Zij introduceerden een reeks aan chemische instrumenten en technieken, zoals: kristallisatie, scheiden, sublimatie, destillatie en extractie. Technieken die we nu nog steeds gebruiken. Uiteindelijk ontstonden uit de alchemie,

dankzij de inspanningen van Lavoisier, echte wetenschappelijke disciplines als de scheikunde en farmacologie.

Nog steeds neemt het experiment de centrale plaats in binnen de organische synthese. Je kunt het gewenste molecuul dat nodig is voor je metingen of testen, nu eenmaal pas in handen krijgen door het ook echt zelf te maken of te isoleren. Daarvoor moet je prachtige opstellingen bouwen en soms werken met potentieel gevaarlijke reagentia. Sommige reagentia zijn zo explosief of brandbaar dat je de experimenten moet uitvoeren onder inerte atmosfeer en bij zeer lage temperatuur. Uitvoeren van zulke experimenten geeft een onbeschrijfelijk gevoel van controle en voldoening. Een van de mooiste reacties die ikzelf vele malen heb mogen uitvoeren is een reductie met natrium in vloeibare ammoniak. De reactie heeft alle ingrediënten waar een syntheticus zijn vingers bij aflikt. Prachtige opstelling, gevaarlijke stoffen, explosiegevaar, mooie kleuren die ontstaan en weer verdwijnen. Bovendien moet je het experiment uitvoeren onder inerte atmosfeer en bij een temperatuur van  $-78^{\circ}\text{C}$ . Kortom een reactie die je goed voorbereidt en met beleid uitvoert. De eerste keer dat ik hem deed was ik nog student. Ik had overal aan gedacht, maar één klein dingetje over het hoofd gezien.

Ik had de reactie uitgevoerd en moest alleen nog de ammoniak uit mijn product laten verdampen om het eindproduct in handen te krijgen. Mijn begeleider, waarschijnlijk ook hier aanwezig vandaag, legde uit hoe je het beste de ammoniak kon laten verdampen. Namelijk door de hele opstelling een nacht open in een afgesloten zuurkast te laten staan. Toen ik 's ochtends terugkwam zag ik inderdaad alleen nog een vastgekoekte nogal smerige massa in de reactiekolf zitten. Kleur, vorm, en geur geven allemaal waardevolle informatie. Lange tijd proefden chemici zelfs het product van een synthese. Hoewel we dat niet meer doen, gebruiken we nog graag onze zintuigen bij experimenten. Denk aan hoe de onlangs gestorven Albert Hofmann, LSD ontdekte. Hij kreeg een beetje op zijn vinger, ademde wat in en beleefde de eerste psychedelische LSD-trip in de geschiedenis. Een LSD-trip werd het voor mij niet..... Ik ging er vanuit dat inderdaad alle ammoniak in de nacht verdampt was en dacht: ... even ruiken. Meteen donderde de ammoniak tot achter in mijn hersenpan en zag ik de meest wonderlijke lichtflitsen door mijn hoofd. Ik heb een half uur in de buitenlucht op adem moeten komen, máár... ik was wel van mijn voortslepende verkoudheid af!

Synthese is een spannend vak maar ook een mooi vak. De invloed op ons dagelijkse bestaan is enorm. Ik overdrijf niet graag, maar ik denk dat de gigantische sprong in welvaart en welzijn in de afgelopen honderd jaar voornamelijk is te danken aan synthetici. Veel van de dingen die we dagelijks gebruiken en als vanzelfsprekend zien, zijn gemaakt met moleculen die door synthetici bedacht en gemaakt zijn.



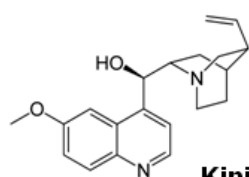
**paracetamol**



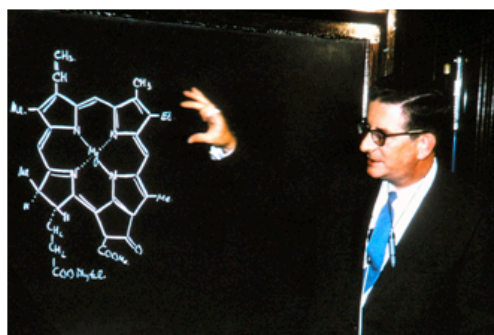
**gebruiksvoorwerpen**

Ik noem: shampoo, tandpasta, medicijnen, verf, voedingsmiddelen en kleding. Maar ook kunststofmaterialen voor gebruiksvoorwerpen: van auto tot balpen, van DVD tot mobieltje.

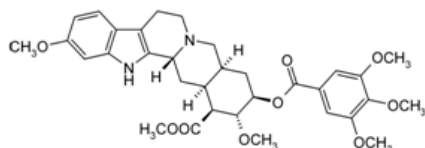
Fantastisch natuurlijk, maar nog steeds is het bedenken van een nieuwe synthese niet iets vanzelfsprekends. Een organische synthese van een molecuul of verbinding bestaat uit een aantal reacties, 'stappen' genoemd, die je op volgorde moet uitvoeren. Naarmate de structuur van het doelmolecuul complexer wordt, wordt de synthese ook steeds lastiger. Je kunt het plannen en uitvoeren van een synthese een beetje vergelijken met het oplossen van een driedimensionale Chinese kruispuzzel, die je wel eens in de kroeg ziet liggen. De meest eenvoudige puzzel bestaat uit zes even lange staven, geordend in drie groepen van twee staven die allen loodrecht op elkaar staan. Er zijn vele combinaties mogelijk om de staven in elkaar te zetten. De puzzels zijn moeilijk door het grote aantal stukjes en de vele combinaties waarmee ze in elkaar kunnen schuiven.



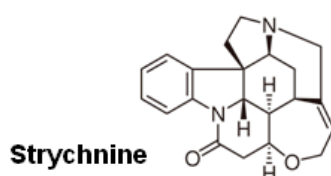
**Kinine**



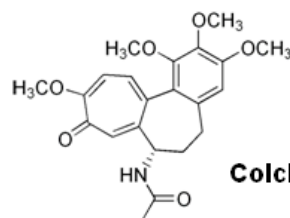
**Robert B. Woodward en Vitamine B12**



**Reserpine**



**Strychnine**



**Colchicine**

Het meest indrukwekkend zijn de syntheses van complexe natuurstoffen. Tot ver in de vorige eeuw bleef dit een kwestie van *trial and error*, vallen en opstaan. Een echte doorbraak hadden Robert Burns Woodward en William von Doering met de synthese van het alkaloïde kinine in 1944. Kinine is de bitterstof in de frisdranken tonic en bitterlemon en wordt ook gebruikt bij de behandeling van malaria. Tot dan had niemand gedacht dat je zulke complexe moleculen in het laboratorium kon maken. De synthese van kinine was de eerste in een reeks van zeer gecompliceerde en elegante syntheses die Woodward zou doen. Hij maakte veel complexe natuurstoffen. Om er



een paar te noemen: cholesterol, cortison, lysergine zuur, reserpine, chlorofyl, cefalosporine en colchicine.

De synthese van strychnine door Woodward wordt algemeen gezien als een hoogtepunt. Strychnine werd in het oude India al uit de zogenaamde braaknoot gewonnen om te gebruiken als pijlgif. De efficiëntie van de jacht vergrootte er enorm door. De omvang van de gevangen buit was vergelijkbaar met wat je in dezelfde tijd met een geweer bij elkaar kon jagen. Later heeft strychnine zijn nut bewezen in de bestrijding van ziekteverspreidende ratten en ander ongedierte. Het werd ook gebruikt in lage doseringen in de geneeskunde als bewustzijnsverruimend middel, als relaxatiemiddel en tegen maagklachten. Strychnine is een uiterst complex molecuul en chemici hebben er meer dan 125 jaar over gedaan om überhaupt de chemische structuur ervan vast te kunnen stellen. Met de synthese van strychnine liet Woodward zien dat de organische synthese een rationele wetenschap is en dat de mens syntheses kan uitvoeren aan de hand van goed onderbouwde principes over reactiviteit en structuur. In 1965 ontving hij voor zijn baanbrekende werk de Nobelprijs voor de Scheikunde.

De organische synthese heeft sindsdien een grote vlucht genomen en er zijn nog veel complexere natuurstoffen in beroemde laboratoria nagemaakt. De laatste jaren zijn er bovendien stormachtige ontwikkelingen in de computertechnologie en de automatisering die de synthese zijn gaan ondersteunen. Hierdoor zijn mensen, zelfs chemici, de organische synthese als 'af' gaan beschouwen. De gedachte is dat we alles nu wel kunnen namaken. In dat verband wil ik hier P.W. Atkins van de universiteit van Oxford citeren. Atkins is een bekende fysisch- en quantumchemicus en wordt gerespecteerd om zijn brede visie op de chemie en om zijn uitstekende tekstboeken. Hij schrijft in 1993:

*“Een chemicus zal niet langer achter de labtafel hoeven te staan om een ingewikkelde structuur te maken, maar zal deze ontwerpen op een scherm en het aan de computer en aan automatische synthese apparatuur overlaten om het molecuul in elkaar te zetten. De vraag welke moleculen gemaakt moeten worden zal de chemicus ook grotendeels uit handen genomen worden, want verbindingen zullen getest worden op farmacologische activiteit, kleur, structuur, treksterkte of wat voor eigenschap dan ook bedoeld is door de computer zelf, en alleen de moleculen die geschikt zijn, of bijna geschikt, zullen ook gemaakt worden.”*

We zijn nu een kleine vijftien jaar verder en iedereen die dit nog geloofd wil ik hierbij uit de droom helpen. Het bedenken en uitvoeren van complexe syntheses is te vergelijken met het oplossen van de eerder genoemde Chinese kruispuzzel maar dan met vijftig of meer staven van verschillende grote en vorm. Naast vakmanschap en een enorme parate kennis over reacties en mechanismen, is creativiteit en niet te vergeten chemische intuïtie essentieel bij het volbrengen hiervan. Er is geen robot of computer die dit voor ons kan doen!

Maar sinds de uitspraak van Atkins hebben de ontwikkelingen niet stilgestaan. Nog geen tien jaar geleden is het menselijk genoom in kaart gebracht. Dit levert constant nieuwe ideeën op over hoe we kunnen ingrijpen in biologische processen voor bijvoorbeeld de behandeling van ziekten. Om deze ideeën te toetsen hebben we snel en veel testmoleculen nodig. Met de oude synthese aanpak is die vraag niet bij te benen. Daarom hebben synthetici nieuwe, zogenaamde combinatoriële, synthese-

strategieën ontworpen. Hiermee kun je snel veel verschillende combinaties van uitgangsstoffen omzetten in veel verschillende doelmoleculen. De combinatoriële chemie kon ontstaan door een aantal ontwikkelingen. In de eerste plaats bestond er in de organische chemie van peptiden en nucleotiden al langer een synthesesetchniek, waarbij je in synthesizers kleine peptiden en stukken DNA maakt op een vaste drager of hars. In de tweede plaats maakten de verregaande ontwikkelingen in de informatie- en robottechnologie het mogelijk om, volledig geautomatiseerd, series uitgangsstoffen gecontroleerd te laten reageren. De synthese van verzamelingen van duizenden of tienduizenden verschillende moleculen tegelijkertijd werd daarmee mogelijk. Deze verzamelingen noemen we bibliotheken. Wetenschappers gebruiken bibliotheken om daarin naar moleculen te zoeken met bijvoorbeeld gewenste medicinale, materiaal- of katalysatoreigenschappen. Binnen de chemie werden de genoemde ontwikkelingen met argusogen bekeken. Het zou elegantie missen. Waar bleef de creativiteit en waar de intuïtie? De *schoonheid* van het vak chemie werd een beetje aangetast. Ondanks de scepsis hebben de ontwikkelingen in de combinatoriële chemie een enorme impact gehad. In de laatste tien jaar hebben syntheseslaboratoria een grotere verandering ondergaan dan in de hele daaraan voorafgaande eeuw. Synthetici werken met robots en met synthese *blocks*. Ze voeren meerdere reacties parallel uit onder identieke omstandigheden, ze verwarmen met microgolven in plaats van met de bunsenbrander of een oliebad en als ze wat grotere hoeveelheden nodig hebben gebruiken ze microreactoren.

Het vernuft van biologische processen en de esthetische *schoonheid* van de onderliggende chemische principes vormen voor mij de belangrijkste inspiratiebron om dit ambt te aanvaarden. Moleculen zijn nodig om biologisch relevante vragen te onderzoeken en te begrijpen. De uitdaging is om de juiste moleculen te ontwerpen en te synthetiseren. Maar de uitdaging is ook om dit in voldoende hoeveelheden te doen, om dit efficiënt te doen en om dit *schoon* te doen.

Ondanks de successen van de organische synthese lopen we in het bio-organische onderzoek nog steeds regelmatig tegen de beperkingen van onze kennis en kunde op. Dit zie je bijvoorbeeld aan de ontwikkeling van nieuwe medicijnen. In de laatste pakweg vijftien jaar halen steeds minder nieuwe moleculen de markt. Dit verbaast u misschien. We hebben nu toch de robottechnologie en combinatoriële synthesesetchnieken? We kunnen nu toch bibliotheken maken die meer verbindingen bevatten dan dat er 25 jaar geleden beschreven waren in de complete chemische literatuur? Met geavanceerde screening methoden, de zogenoemde *high throughput screening*, kunnen we nu twee tot drie miljoen verbindingen op activiteit testen. Per week! Je zou dus eigenlijk verwachten dat dit de ontwikkeling van nieuwe medicijnen versnelt. Maar dat is niet zo. Wat is er aan de hand? Er zijn verschillende oorzaken te bedenken voor deze contradictie. Bijvoorbeeld de regels voor toelating van nieuwe medicijnen in Europa en de US worden steeds strenger. De ontwikkelkosten stijgen daarmee exponentieel. Veel potentieel bruikbare, nieuwe moleculen sneuvelen al ver voordat ze de markt halen. Maar er is nog iets anders aan de hand. Het aantal *hits*, dus de farmaceutisch relevante moleculen die gevonden worden in de high throughput screens, is relatief laag. Veel lager dan verwacht mag worden op grond van het totale aantal moleculen dat getest wordt. De kwaliteit van de moleculen in de bibliotheken is niet goed. De moleculen hebben niet de juiste eigenschappen. Hoe komt dat nu?

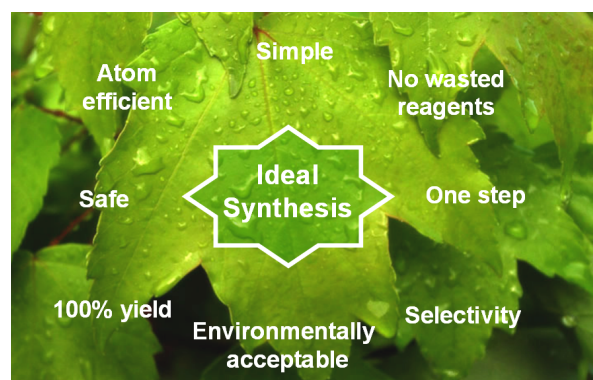
Als je daar wat verder over nadenkt en wat gaat rekenen dan blijkt dat in theorie tussen de  $10^{60}$  en  $10^{80}$  kleine moleculen (met een MW < 500) gemaakt kunnen worden. Dit is een enorm aantal en omvat dus alle denkbare moleculen. We noemen dit de chemische ruimte. In het hele universum is waarschijnlijk niet genoeg materie aanwezig om ooit al deze moleculen te maken. We moeten dus keuzes maken. Een synthese voor een complexe natuurstof levert maar een kleine verzameling verwante stoffen op. Namelijk de natuurstof zelf en de tussenproducten uit de route. De combinatoriële aanpak is gebaseerd op dezelfde synthetische aanpak met als resultaat dat je weliswaar veel grotere verzamelingen van moleculen kan maken, maar dat deze allemaal heel erg lijken op het oorspronkelijke doelmolecuul. Je kunt met deze aanpak alleen het uiteinde, de buitenkant van moleculen variëren, maar niet het hart ervan. Dit beperkt de bereikbare chemische diversiteit in de bibliotheken. Om als medicijn in aanmerking te komen, moeten moleculen aan een aantal basisvoorwaarden voldoen. Ze moeten bijvoorbeeld aan de ene kant redelijk goed oplosbaar zijn in water maar aan de andere kant een zekere lipofiliciteit bezitten. Ook het vermogen om waterstofbruggen te vormen is cruciaal. Dit zijn eigenschappen die je veelal bij natuurstoffen tegenkomt. Het zal u dan ook niet verbazen dat meer dan de helft van de huidige medicijnen gebaseerd is op natuurstoffen. Hoewel natuurstoffen meestal niet zomaar als medicijn gebruikt kunnen worden, is de kans op een hit bij natuurstoffen dus veel hoger dan bij de moleculen uit de bibliotheken. Als je naar de verdeling van alle natuurstoffen kijkt over de chemische ruimte, dan blijken die een veel groter structureel bereik te beslaan en daarmee ook een veel groter bereik aan eigenschappen. Natuurstoffen zijn meestal veel complexer van structuur en hebben een veel grotere dichtheid aan functionele groepen dan de moleculen geproduceerd via combinatoriële chemie. Er is daarom dringend behoefte aan nieuwe synthesesmethoden. Aan de ene kant wil je voldoende chemische diversiteit aanbrengen in een combinatoriële bibliotheek. Daarvoor moet je niet alleen de buitenkant maar ook het hart van een molecuul kunnen variëren. Aan de andere kant is het belangrijk om zoveel mogelijk complexiteit in deze moleculen te bouwen. We noemen dit: *Diversity Oriented Synthesis* of DOS. De onderzoeksinspanningen in mijn groep richten zich voor een groot deel op de ontwikkeling van dit soort nieuwe synthesesmethodiek.

Ik ga zo in op onze benadering van DOS. Maar voordat ik dat doe, eerst nog een totaal ander aspect: de andere kant van de *schoonheid* van chemie. Broeikasgassen, opwarming van de aarde, duurzame ontwikkeling, deze thema's staan hoog op de agenda's van politici en beleidsmakers. Ze vormen een van de grootste uitdagingen voor wetenschappers in de wereld. Een deel van de problemen heeft te maken met onze productieprocessen. Ze verbruiken veel energie en produceren afval. En wat vormt de basis van deze productieprocessen? Juist. De syntheses! Organisch chemici spelen een sleutelrol bij het vinden van oplossingen. Zij hebben de kennis en de gereedschappen in huis om syntheses aan te passen en te verbeteren. Daar ligt dan ook, wat mij betreft, een grote uitdaging voor de bio-organische chemie.

Een voorbeeld. Bij de productie van geneesmiddelen komt honderd keer meer afval vrij dan dat er aan geneesmiddel ontstaat. Dat komt, omdat een chemische reactie vrijwel nooit 100% schoon is of afloopt. Er zijn altijd bijproducten en resten van het uitgangsmateriaal. Omdat de bijproducten en uitgangsstoffen bij de volgende reactiestap van de syntheroute in de weg kunnen zitten, moet je tussen de verschillende stappen het tussenproduct zuiveren.

Verder is het zo dat moleculen met een complexe structuur veel verschillende functionele groepen bevatten. Dat betekent in de praktijk dat reacties, tegelijkertijd, op meerdere plekken in het molecuul kunnen plaatsvinden. In zulke gevallen moet je een extra stap inlassen om een functionele groep, die niet mag veranderen, te beschermen. Later moet de beschermgroep dan weer verwijderd worden. Chemische reacties gaan het best in oplosmiddelen, zoals toluen, chloroform of aceton. Het zal duidelijk zijn dat hoe meer reactiestappen voor een synthese nodig zijn, hoe meer oplosmiddelen je nodig hebt, hoe hoger het totale energieverbruik is en hoe meer afval je hebt. Om deze verspilling terug te dringen hebben we schonere syntheseprocessen nodig.

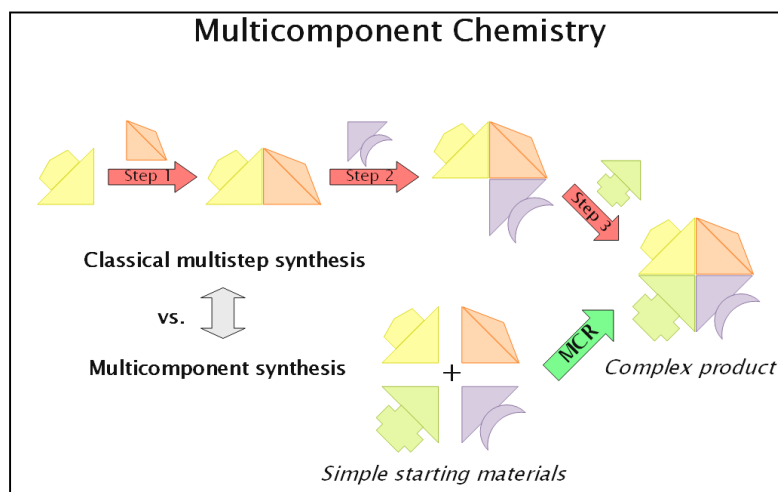
We zoeken dus naar synthetische methoden waarbij we de gewenste moleculen zo



**Werken aan Duurzame Productie met Scheikunde als "Tool"**

selectief mogelijk en in zo weinig mogelijk reactiestappen maken. Waarbij we bovendien zoveel mogelijk alle atomen uit de uitgangsstoffen laten terugkomen in het product en waarbij we het gebruik van energie en oplosmiddelen beperken. En dan willen we ook nog dat dit algemene methoden zijn, bruikbaar voor zowel de productie van geneesmiddelen, als ook voor het fabriceren van hoogwaardige materialen of katalysatoren.

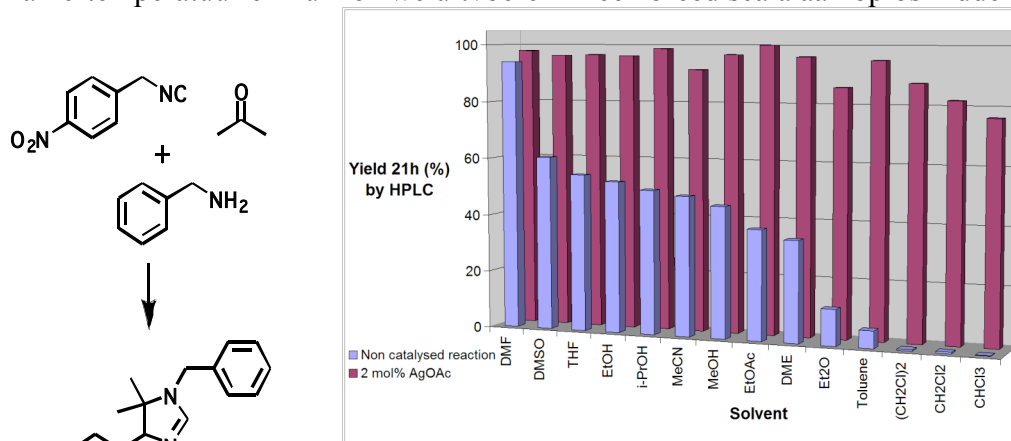
In dit kader werken we in mijn groep aan de ontwikkeling van multicomponent-reacties. In tegenstelling tot de traditionele, lineaire synthesesmethoden combineren we hierbij drie of meer uitgangsstoffen in één reactievat. In het ideale geval worden daarbij alle atomen uit de uitgangsstoffen in het product ingebouwd en is water vaak het enige bijproduct. Met deze één-pots reacties kunnen we het aantal beschermgroepen en reactiestappen van een synthese drastisch beperken.



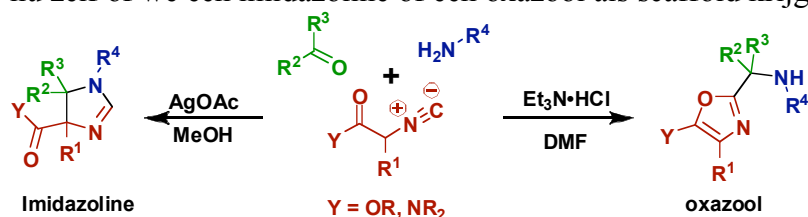
De eerste multicomponent-reactie, de Strecker synthese, is al zo'n 150 jaar geleden ontdekt. Toch zijn er pas een handvol bruikbare reacties ontwikkeld. Sinds kort beseffen we dat multicomponent-reacties enorme potentie hebben in de synthese. Veel groepen in de wereld zijn nu bezig om de gereedschapskist van de organische chemie te vullen met nieuwe en bruikbare multicomponent-reacties. Het is een dynamisch werkveld waarin de competitie sterk is.



In een van de door ons ontdekte multicomponent-reacties combineren we een aldehyde, een amine en een isonitril tot een imidazoline. De reactie vindt plaats bij kamertemperatuur en kunnen we uitvoeren in een breed scala aan oplosmiddelen.



Uit eenvoudige uitgangsstoffen maken we zo relatief complexe producten met een hoge dichtheid aan functionele groepen. Dankzij de milde reactiecondities kunnen we een grote verscheidenheid aan uitgangsstoffen gebruiken. Het enige bijproduct is water. Werkelijk een hele *schone* reactie. We hebben met deze reactie een enorme variatiemogelijkheid en we kunnen hiermee vele verschillende tamelijk complexe imidazolines maken. Dat is mooi, zult u zeggen. Maar uiteindelijk varieer je toch alleen de buitenkant van het molecuul. Dat klopt, maar door zorgvuldig het reactiemechanisme te bestuderen zijn we erachter gekomen dat we ook selectief het hart, de zogenaamde *core* of *scaffold*, van de moleculen kunnen variëren. Met dezelfde uitgangsstoffen maar door een andere promotor toe te voegen sturen we de multicomponent-reactie naar verschillende scaffolds. Met de keuze van de promotor bepalen we nu zelf of we een imidazoline of een oxazool als scaffold krijgen.

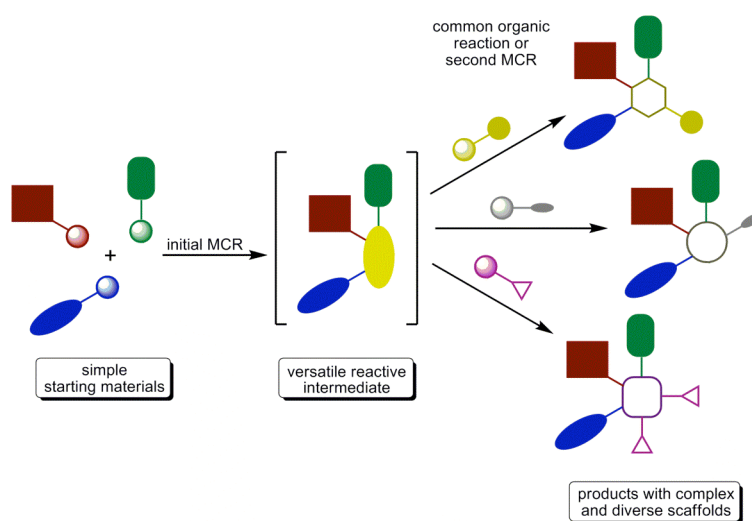


In natuurstoffen komen het imidazoline en het oxazool scaffold veel voor en er zijn veel biologische toepassingen bekend. Nu er eenvoudig toegang is tot bibliotheken van deze moleculen kunnen moleculair biologen en farmacologen de onderliggende biologische werkingsmechanismen beter onderzoeken.

Een voorbeeld is het blokkeren van de interactie tussen p53, een eiwit dat de groei van tumoren onderdrukt, en zijn natuurlijke remmer: HDM2, ook een eiwit. In de strijd tegen kanker wordt dit gezien als een effectieve strategie, omdat in meer dan 60% van de tumoren deze eiwit-eiwit interactie een rol speelt. Analoga van onze imidazolines zijn recent geïdentificeerd als actieve remmers van deze interactie. Onze 'simpele' synthetische strategie levert een breed scala aan zeer divers gefunctionaliseerde imidazolines. Deze imidazoline-bibliotheken kunnen we nu in screeningstudies testen op hun werkzaamheid. Dergelijke onderzoeken worden op dit moment opgezet in samenwerking met prof. Brakenhof van het VU-mc en prof. Dömling van Pittsburgh University in de VS. Hopelijk leiden ze in de toekomst tot mooie toepassingen van onze chemie.

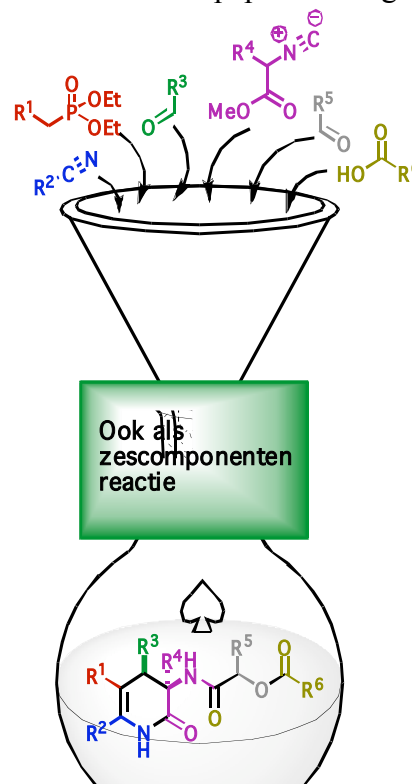
We richten ons niet alleen op toepassingen in de medicinale chemie. Dit hebben we laten zien met de omzetting van het imidazoline scaffold naar N-heterocyclische carbeencomplexen van overgangsmetalen. In de moderne katalysechemie zijn deze systemen momenteel erg populair. Het probleem tot voor kort was dat er maar heel weinig routes leidden tot N-heterocyclische carbenen met niet-identieke substituenten in de core. Dankzij onze methode zijn die nu eenvoudig voorhanden en kunnen we bibliotheken van N-heterocyclische carbeencomplexen gaan screenen op gewenste katalytische eigenschappen.

Multicomponent-reacties kunnen we sturen door de reactiecondities slim te kiezen of door gebruik te maken van verschillende promotoren. Dit is één manier om optimale complexiteit en diversiteit te krijgen. Er is nog een andere manier om het hart van moleculen te variëren. Zo kan je met een multicomponent-reactie een ‘reactief’ tussenproduct maken. Deze intermediëren kun je wel in één reageerbuis maken, maar je kunt ze niet isoleren omdat ze veel te makkelijk verder reageren. Als je het handig aanpakt kun je dit reactieve intermediair op verschillende manieren afvangen. Bijvoorbeeld door een extra component toe te voegen. Afhankelijk van de component krijg je verschillende typen cyclisatiereacties en genereer je selectief verschillende scaffolds. Met deze modulaire aanpak kunnen wij in mijn onderzoeksgroep intussen een flink scala aan verschillende heterocyclische scaffolds in één enkele stap in elkaar zetten. We hebben zo een algemene methode te pakken voor de synthese van dihydropyrimidines, thiazines, dihydropyridonen, triazinaandionen, pyrrolen en oxazolopyridines. De synthetische kracht van dit soort omzettingen is fantastisch! En we zijn nog maar net begonnen om de potentie van onze modulaire aanpak te verkennen.



Een voorbeeld waar ik zelf erg veel plezier aan beleef, is de viercomponenten-reactie die isocyano-dihydropyridonen als product geeft. Dit is een bijzondere reactie omdat hierin het reactieve intermediair, een 1-azadieen, reageert met een isocyanoacetaat, terwijl de gevoelige isocyano-functie niet aangetast wordt. Een goed voorbeeld van hoe je met multicomponent-reacties het gebruik van beschermgroepen kunt vermijden. In een enkele stap maken we een enorme winst in complexiteit, terwijl we door het gebruik van simpele uitgangsstoffen, flink kunnen blijven variëren. Doordat de isocyanogroep nog aanwezig is in het product, biedt dit mooie extra mogelijkheden om verder te functionaliseren. Het is zelfs mogelijk om hiermee meerdere multicomponent-reacties aan elkaar te rijgen.

We hebben bijvoorbeeld de isocyano-dihydropyridonen in een Passerini reactie laten reageren met een aldehyde en een carbonzuur. Daarmee maken we peptide-achtige structuren, ook wel depsipeptiden, met een opmerkelijke complexiteit. En dit in maar twee op elkaar volgende reactiestappen! Via de klassieke lineaire benadering zijn hier minimaal acht reactiestappen voor nodig, waarvan de helft bescherm- en ontschermstappen zijn. Maar het wordt nog mooier. Na enige optimalisatie konden we alle zes de uitgangsstoffen in één en hetzelfde reactievat met elkaar combineren. Een zescomponenten-reactie! De eerste keer dat het organisch chemici is gelukt om een zescomponenten-reactie uit te voeren waarbij ze alle uitgangsstoffen konden variëren.

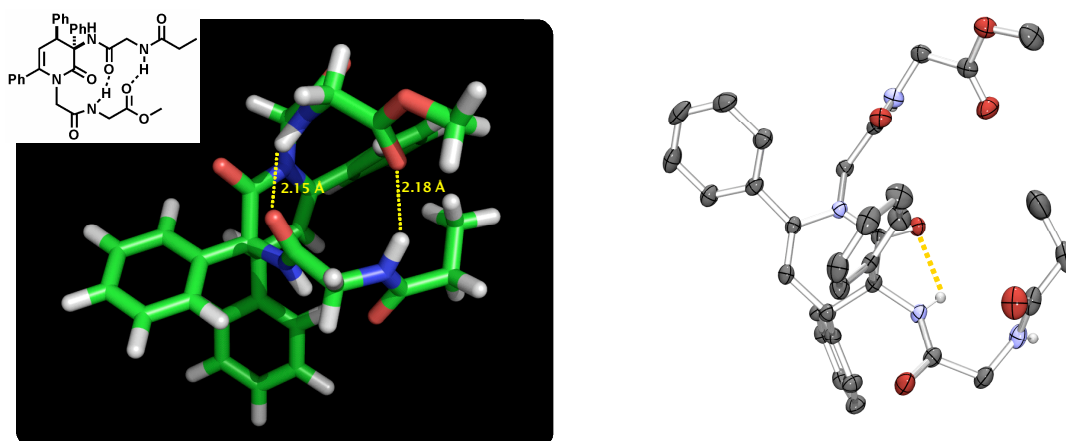


Nu we zover gekomen waren, wilden we natuurlijk ook voor het absolute wereldrecord gaan, dat staat namelijk op naam van Ugi en Dömling. Zij beschrijven in 1993 een zevencomponenten-reactie waarin ze maar vier van de zeven componenten kunnen variëren. We dachten: kunnen we onze viercomponenten-reactie voor de isocyano-dihydropyridonen combineren met een andere beroemde viercomponenten-reactie, de Ugi-reactie? Dan hebben we een zevencomponenten-reactie waarbij we in principe alles kunnen variëren.

We voerden het experiment uit en we kregen inderdaad een eenduidig product dat we konden kristalliseren. Helaas bleek de structuur niet het verwachte zevencomponenten-product te zijn. Eén van de componenten had niet mee gereageerd en er was een dihydro-oxazolopyridine gevormd. Ook een mooi molecuul met veel potentie, zeker als je bedenkt dat dit scaffold nog niet bekend en beschreven was. Maar, zeker een teleurstelling. Toch konden we met een simpele experimentele truc de Ugi-reactie, weliswaar niet in hetzelfde reactievat, verknopen aan onze viercomponenten-reactie. Dit zette ons weer op het spoor van de nu volgende interessante toepassingen.

In dit betoog heb ik al vaker gezegd dat eiwitten belangrijk zijn voor de meeste biologische processen. Ze zijn bijvoorbeeld essentieel bij alle biologische regel- en herkenningsprocessen tussen (i) eiwitten en nucleïnezuren; (ii) eiwitten onderling en (iii) eiwitten en kleine organische moleculen. De biologische activiteit van eiwitten is gelokaliseerd in relatief kleine gebieden van hun gevouwen structuren. Een belangrijke groep van deze secundaire structuurgebieden zijn lussen die bekende structuurelementen als  $\alpha$ -helices en  $\beta$ -sheets met elkaar verknopen. Ze vormen een soort U-bochten in de polypeptideketen. Een belangrijke subklasse van deze lussen zijn de  $\beta$ -turns. Deze zijn betrokken bij receptorbinding, herkenning van antilichamen of eiwitvouwing. De verschillende functionele groepen in de lussen en de topologie van het eiwit bepalen samen hoe het proces van moleculaire herkenning verloopt. Op basis hiervan kun je kleine organische peptiden bedenken die de structuur van  $\beta$ -turns nabootsen. Met deze  $\beta$ -turn-mimetica kun je de actieve conformatie van een peptide

en de functie en structuur van eiwitten nader onderzoeken. De synthese van  $\beta$ -turn-mimetica is niet eenvoudig en verloopt via lange routes. Het zijn dan ook complexe moleculen die meestal bestaan uit twee korte peptideketens verbonden door een enigszins star scaffold. Deze zorgt ervoor dat de torsiehoeken in en de afstanden tussen de twee peptideketens in de buurt komen van natuurlijke  $\beta$ -turns. Met onze strategie, gebaseerd op de viercomponenten-reactie voor de synthese van dihydropyridonen, kunnen we in drie stappen een grote diversiteit aan hoog gefunctionaliseerde  $\beta$ -turn-mimetica synthetiseren.



We hebben met geavanceerde studies recent aangetoond dat onze structuren inderdaad een echte lusconformatie aannemen. Op dit moment zijn we op zoek naar geschikte samenwerkingspartners om de biologische en medicinale potentie hiervan in kaart te brengen.

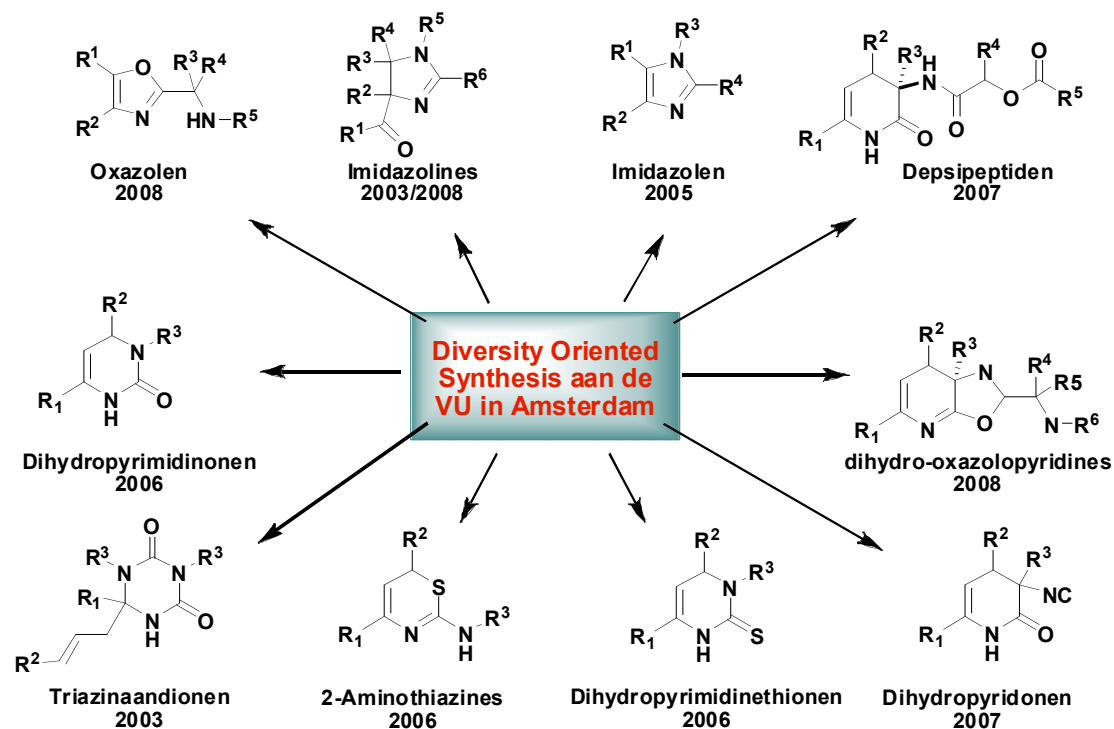
Het mes snijdt aan twee kanten in de chemie die ik heb laten zien. Aan één kant komen we met onze multicomponent-reacties in de buurt van de ideale *schone* synthese: kort, atomefficiënt en met weinig afval. Aan de andere kant kunnen we zowel diversiteit als complexiteit aanbrengen in de moleculen voor onze bibliotheken. Het is nu nog te vroeg om te zeggen of we met onze nieuwe methoden moleculen maken die ook echt tot nieuwe medicijnen leiden. Dat proces is lang en onvoorspelbaar. Maar ik ben ervan overtuigd dat de kansen op goede hits aanzienlijk verbeteren met onze benadering.

In dit verband ben ik heel enthousiast over een jong landelijk initiatief, de *Dutch Compound Library* (DCL). De synthesegroepen van de zes algemene universiteiten, waaronder de VU, bundelen hierin hun krachten met het Nederlands Kanker Instituut. Nederland heeft internationaal toonaangevende synthetici. De moleculen die we met zijn allen maken, dekken een ongekend deel van de chemische ruimte af. Wat wij met de DCL willen is deze moleculen samenbrengen in een nationale database en screening faciliteit. Iedere farmacoloog, moleculair bioloog of biochemicus die geschikte moleculen zoekt, kan aankloppen om zijn of haar ontdekkingen te vertalen naar nieuwe medicijnen. Een uniek platform om synthetici en biochemici bij elkaar te brengen: *Synthesis meets biology*.

Dit is hard nodig want de synthese dreigt in Nederland te marginaliseren. De KNCV vestigde in het Chemisch2Weekblad daar begin dit jaar de aandacht op met het artikel *Is er een organicus in de zaal?* Het overheidsbeleid stimuleert 'focus & massa' en financiert daarmee steeds weer dezelfde thema's. In de chemie zijn dat: katalyse en



nanotechnologie. Op den duur heeft Nederland geen mensen meer die nog moleculen kunnen maken! Expertise die we niet kunnen missen in onze kenniseconomie die concurreert met opkomende markten als China en India. De grote chemische bedrijven in Nederland onderschrijven dit volmondig. Met de DCL kunnen we van elkaar's kennis profiteren en initiatieven ontplooiën. Initiatieven zoals *molecules for life*, waarin we gezamenlijk optrekken in grote innovatiegerichte programma's van de overheid.



Terug naar de wetenschap. In een heel ander project werken we aan de toenemende resistentie van bacteriën tegen antibiotica. Resistentie stak al heel snel de kop op na het eerste gebruik van penicilline in de Tweede Wereldoorlog. Er volgde een wapenwedloop tussen de (farmaco)chemici en de bacteriën. Hoewel de wedloop nog voortduurt, lijkt hij op dit moment verloren voor ons. Op dit moment bestaat er geen antibioticum tegen elke willekeurige bacterie. Het toegenomen en verkeerd gebruik van antibiotica is de hoofdoorzaak van het resistentieprobleem. Antibiotica worden niet alleen bij een medische noodzaak, zoals infecties, toegepast. Maar, bijvoorbeeld in de intensieve veehouderij mengen ze antibiotica ook door het veevoer. Dit om infecties van het vee te voorkomen. Hierdoor dragen veel veehouders en hun gezinsleden al de beruchte multiresistente MRSA-bacteriën bij zich. Meer resistente bacteriestammen zijn in opkomst. Ziekenhuizen in veel agrarische gebieden nemen intussen extra voorzorgsmaatregelen om te voorkomen dat patiënten gevaar lopen. Dit zorgt voor veel extra werk en kost veel tijd en geld. Desondanks komen besmettingen met multiresistente bacteriën ook in veel Nederlandse ziekenhuizen regelmatig voor. Dit kan fataal zijn voor patiënten met een verzwakt immuunsysteem. Sinds penicilline zijn vele tientallen typen antibiotica ontdekt. Maar ze werken allemaal via dezelfde paar moleculaire mechanismen. Met kleine modificaties en mutaties kan een bacterie zich daarom relatief eenvoudig wapenen tegen weer een nieuw antibioticum.

Er bestaan nog steeds natuurstoffen die wél werken tegen resistente bacteriën. Hier kunnen we veel van leren voor de ontwikkeling van betere antibiotica. Willen we het

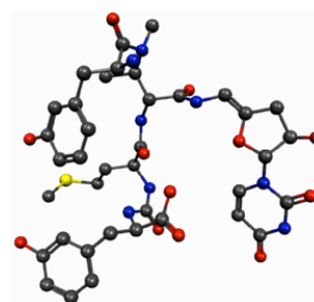
resistentieprobleem op een fundamentele manier aanpakken dan is het belangrijk dat we deze stoffen en hun werkingsmechanisme nader onderzoeken.

Een van deze natuurstoffen is mureidomycine A. Een complex molecuul dat is opgebouwd uit een ongewoon, niet eerder in de natuur gevonden, nucleoside dat gekoppeld is aan een peptidylstaart. De peptidylstaart is op zijn beurt ook weer opgebouwd uit een aantal ongewone aminozuren en bovendien wordt de richting, de C- en N-terminus, in de peptidestaart ook nog eens tweemaal omgekeerd. Deze uitzonderlijke structuurkenmerken zijn misschien wel verantwoordelijk voor de antibioticumactiviteit, maar hoe? Al met al een mooie vraag en een mooie uitdaging voor ons en we zijn daarom aan de synthese van mureidomycine A begonnen.

Simple  
starting  
materials



Mureidomycine A



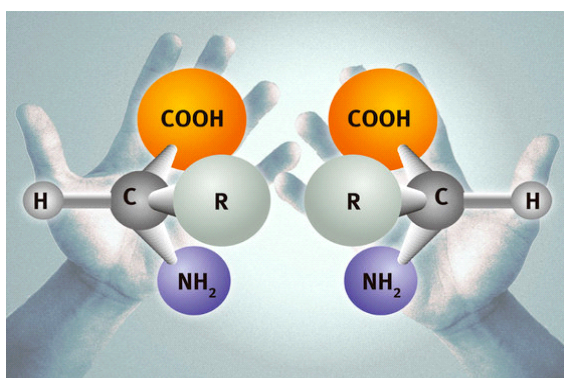
Ook hier kiezen we voor een modulaire aanpak waarbij we de verschillende onderdelen eerst apart maken en dan testen op antibioticawerking. Daarna passen we stuk voor stuk de onderdelen in elkaar. Zo onderzoeken we welke onderdelen belangrijk zijn voor de antibioticumactiviteit en hopen we tegelijkertijd een vinger te krijgen achter het proces van resistentieontwikkeling. De biologische testen doen we in nauwe samenwerking met de groep van Prof. van Belkum en Dr. Bakker-Woudenberg van het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam.

Tot nu heb ik het gehad over hoe bio-organici tegen biologische processen aankijken. Hoe wij gereedschappen kunnen aanleveren om deze processen te bestuderen en te helpen begrijpen. Het kan ook omgekeerd! De natuur kan een handje helpen bij de synthese van kleine organische moleculen. Ik wil hier onze plannen in deze richting toelichten.

Met prof. Faber in Graz (Oostenrijk) heb ik vier jaar gewerkt op het gebied van de moderne biokatalyse en microbiologie. Veel processen in de natuur worden gekatalyseerd door enzymen. Door deze eiwitten verloopt een chemische transformatie in een cel gemakkelijker en selectiever. Biokatalyse is de techniek die gebruik maakt van deze enzymen in productieprocessen. Dit is op zich niets nieuws. Al eeuwen laten we ons brooddeeg rijzen en brouwen we bier met behulp van gisten. Ook bij het maken van yoghurt en kaas zijn micro-organismen betrokken. Maar pas

sinds een jaar of honderd kunnen we biologische systemen ook inzetten om chemische omzettingen van synthetische moleculen te katalyseren. Enzymatisch gekatalyseerde reacties verlopen doorgaans onder milde en energiezuinige reactiecondities. Dat moet ook wel omdat de meeste enzymen optimaal werken bij een neutrale pH en kapot gaan bij een temperatuur boven de 37 °C. Bovendien zijn enzymen uiterst selectief en hoe selectiever een katalysator werkt hoe minder ongewenste nevenproducten er gevormd worden. Reacties met enzymen produceren daardoor, in principe, minimale hoeveelheden afval.

Nu even terug naar onze multicomponent-reacties. De complexe producten die we daarmee maken, bevatten vaak nieuwe stereocentra. Dit zijn koolstofatomen waar vier verschillende chemische groepen aan vast zitten. Met deze stereocentra is iets gek aan de hand, want zij komen in twee vormen voor die elkaars spiegelbeeld zijn. De twee spiegelbeelden zijn bijna identiek, maar niet helemaal, vergelijkbaar met je twee handen. We noemen dit chiraliteit. In de natuur komt chiraliteit veel voor. Biologische systemen, zoals enzymen, receptoren en DNA, zijn allemaal chiraal. Bij een normale chemische reactie waarin een chiraal koolstofatoom gevormd wordt, ontstaat altijd een racemaat. Dit is een mengsel van de spiegelbeeldvormen.



Natuurstoffen komen vaak maar in één van de mogelijke spiegelbeeldvormen voor en dus niet als racemaat. De twee spiegelbeeldvormen (enantiomeren) van een racemaat kunnen, ondanks dat ze praktisch identiek zijn, compleet verschillende biologische eigenschappen hebben. Bijvoorbeeld het terpeen carvon komt voor in karweizaadolie maar ook in kruisemuntolie. Als je uit deze twee

olies door destillatie het carvon isoleert, dan blijken er twee soorten carvon te zijn: de rechtsdraaiende S-(+) enantiomeer en de linksdraaiende R-(-) enantiomeer. Elk van de twee spiegelbeeldvormen bindt in je neus alleen aan zijn eigen receptor, een chiraal eiwit. Je neemt twee verschillende geuren waar.

Het verschil in biologische activiteit tussen twee spiegelbeeldvormen kan ook ernstige consequenties hebben. Denk maar aan de beruchte softenontragedie in de jaren zestig van de vorige eeuw. Zwangere vrouwen kregen softenon voorgeschreven om misselijkheid te bestrijden. Dit middel bestond uit een racemaat van thalidomide. Terwijl het R-(+)-enantiomeer veilig was, bleek het S-(-)-enantiomeer de groei en ontwikkeling van de ongeboren vrucht ernstig te verstoren. Voordat men door had wat er aan de hand was, zijn tussen 1956 en 1962, ongeveer 10.000 kinderen geboren met ernstige lichamelijke afwijkingen. Controle over de vorming van stereocentra is daarom essentieel bij de ontwikkeling van nieuwe medicijnen.

Zoals gezegd, in onze multicomponent-reacties worden vaak een of meer stereocentra gevormd. Dit proces controleren is moeilijk. Maar we moeten dit wel aanpakken als we onze methoden willen gebruiken voor de productie van farmaceutisch interessante moleculen. Veel multicomponent-reacties verlopen prima in een waterig milieu. Hierin functioneren enzymen optimaal. We stelden ons daarom de vraag: kunnen we enzymen gebruiken voor de selectieve vorming van stereocentra in multicomponent-reacties?

Met een speciaal geselecteerd enzym, een amine-oxidase, lukte het ons om zuivere spiegelbeeldvormen van cyclische imines te maken en deze verder te laten reageren

met een isocyanoacetaat. Hiermee kunnen we de vorming van stereocentra in de al eerder besproken imidazolines controleren. Het amine-oxidase dat we hiervoor gebruiken, is op maat gemaakt met een moderne moleculair biologische techniek: ‘de gestuurde evolutie’. Op dit gebied werken we nauw samen met experts zoals prof. Turner in Manchester (GB) en dr. Hanefeld van de TU-Delft

We zijn de eersten in de wereld die op dit gebied vooruitgang boeken en het lijkt me fantastisch als we straks inderdaad een aantal echte één-potscombinaties van multicomponent-reacties en biokatalyse ontwikkeld hebben. We kunnen dan met recht en in de dubbele betekenis, spreken van: *de schoonheid van chemie*.

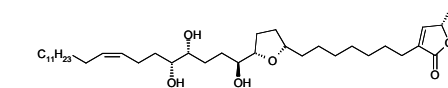
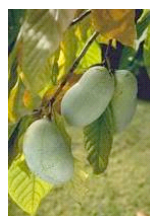
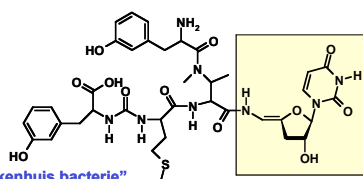
De bio-organische chemie gaat een uitdagende toekomst tegemoet waarin ik met mijn mensen uitzie naar de geweldige ontdekkingen die we kunnen doen. De VU is een uitstekende basis hiervoor. Het thema van de leerstoel past goed binnen een van de nieuwe speerpunten van de VU (life sciences, VU-ster). De faculteit der Exacte Wetenschappen en onze afdeling Scheikunde & Farmaceutische Wetenschappen hebben uitstekende randvoorwaarden geschapen voor topprestaties op dit gebied. Samenwerkingen komen hierdoor makkelijk van de grond. Zo leggen we theoretische fundamenteën onder de mechanismen van onze multicomponent-reacties in een vruchtbare samenwerking met Matthias Bickelhaupt. In het Drug Discovery Center en het beoogde Institute for Drug Design and Development toetsen we de biologische relevantie van onze onderzoeksthema's. In dit verband werken we met Hubertus Irth aan de ontwikkeling van snelle screeningsmethoden naar selectieve biokatalysatoren. Bovendien worden onze verbindingen gescreend op relevante biologische *targets* in de groepen van Rob Leurs, Martine Smit en Iwan de Esch. Op de VU-campus is alle chemische kennis van theorie tot biologie op topniveau beschikbaar én binnen handbereik. Wij kunnen met de bio-organische chemie daarom op wereldniveau actief zijn. Met vier Vici-en twee Vidi-laureaten, verschillende NWO-TOP-beurzen en deelname in de topinstituten op het gebied van farma en katalyse heeft de afdeling Scheikunde & Farmaceutische Wetenschappen een zeer dynamisch werkveld geschapen. De ambitieuze doelen van de bio-organische chemie passen daar uitstekend in. In dit licht ben ik ook heel blij met de mooie plannen van ons College van Bestuur. Plannen voor de  $\beta$ -faculteiten op de nieuwe campus op de Zuidas. Een dynamisch werkveld past in een dynamische werkomgeving en dat is wat we met Scheikunde willen uitstralen

Inspiratie uit de Natuur

**Natuurstoffen**

**Mureidomycin A-**

Bestrijden van MRSA “De ziekenhuis bacterie”

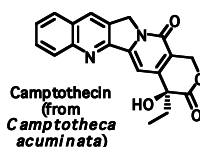


**Acetogenins-Ademhalingsketen van Mitochondriën**

Paw paw

**Alkaloiden**

Remt topoisomerase I



Camptothecin  
(from  
*Camptotheca  
acuminata*)



**Moleculen waar we in Amsterdam aan werken**



Mijn verhaal maakt duidelijk dat voor de scheikunde een cruciale rol is weggelegd bij de aanpak van veel maatschappelijke vraagstukken. Ik noemde: kankerbestrijding en resistentieontwikkeling. Maar denk ook aan het energievraagstuk, duurzame productie en de daarmee samenhangende milieuproblematiek. Het moleculaire denken dringt daarnaast steeds meer door in andere wetenschapsgebieden zoals de biologie of fysica. Het innovatieplatform onder leiding van premier Balkenende erkent scheikunde als een sleutelgebied voor de Nederlandse kenniseconomie. Op alle bestuursniveaus benadrukken beleidsmakers dat onderzoek moet voldoen aan twee randvoorwaarden: Kwaliteit en Relevantie. Niemand ontkent dat onderzoek van kwalitatief hoogstaand niveau moet zijn. Maar dat onderzoek maatschappelijk relevant moet zijn, stuit bij wetenschappers op verzet. Natuurlijk vind ik dat de wetenschap haar verantwoordelijkheid moet nemen. Ik zie het zelf als een uitdaging om niet alleen kwalitatief goed onderzoek te doen, maar ook om de doelen en resultaten ervan aan de buitenwereld helder te maken. De belastingbetaler moet toch gewoon weten waar het allemaal goed voor is. Onze eigen rector magnificus prof. dr. Bouter zegt in zijn diërede van 2007 *Kennis als openbaar bezit* dat de Vrije Universiteit staat voor een sterke maatschappelijke betrokkenheid. Ik sluit mij daar zondermeer bij aan.

Wel wil ik kanttekeningen plaatsen. Beleidsmakers hebben grote invloed op de financiering van onderzoek. Zij bepalen hiermee welk onderzoek maatschappelijk relevant is. Op mijn bureau verzamelen zich beleidsnota's, toekomstvisie's en strategische plannen. Allemaal met hetzelfde populaire streven: het creëren van 'focus & massa'. Anders gezegd: we moeten ons dus met zoveel mogelijk wetenschappers bezighouden met zo weinig mogelijk thema's. Dat wat we nog wel mogen doen, zo is de redenering, moet dan van uitzonderlijke topkwaliteit zijn. Een streven dat in mijn ogen getuigt van tunnelvisie. Je ziet dat hierdoor veel onderzoeksgroepen in grote verbanden samen gaan werken aan één centraal thema. Dit gebeurt op lokaal, nationaal maar ook op Europees niveau. Werkelijk innovatieve ontwikkelingen krijgen hierdoor geen kans. We moeten meelopen in de vastgestelde, algemene richting en er is weinig ruimte voor *out of the box*-denken oftewel creativiteit.

Een tweede kanttekening betreft de publiek-private samenwerking. Beleidsmakers zien dit als een garantie voor maatschappelijk relevant gebruik van onderzoeksgeld. Dit blijkt uit de vele grootschalige onderzoeksinitiatieven van NWO, ACTS etc. Industriële partners dragen hierbij ongeveer een kwart van de financiering. Het idee is dat de industrie dit alleen doet als het om relevant onderzoek gaat. Dat klinkt logisch. Maar het probleem is dat de industriële R&D gericht is op de korte termijn. Fundamentele, maatschappelijke problematiek, die vaak sectoroverschrijdend is, wordt niet aangepakt. Verlies niet uit het oog dat het leeuwendeel van de financiering uit de publieke sector komt. Dus uw en mijn belastinggeld! Voor de industrie zijn deze samenwerkingen een goedkope manier om hun eigen onderzoek uit te besteden. Maar dit soort publiek-private financiering haalt het fundament weg onder werkelijke vernieuwing. Ik ben dan ook blij dat NWO in haar strategienota 2007-2010 *naar een Environment of Excellence* zich dit realiseert. De succesvoorwaarde voor innovatie is namelijk nieuwsgierigheidgedreven onderzoek. Het is dit soort onderzoek waar de maatschappij op de langere termijn haar voordeel mee kan halen.

Er dan is er nog een derde probleem dat werkelijk innovatief onderzoek in de weg staat. De directe financiering van de universiteiten is gebaseerd op studententallen. Bij

alle Nederlandse  $\beta$ -faculteiten daalde het aantal studenten sterk in de afgelopen decennia. Het gevolg is bezuinigingen, steeds maar weer. Bezuinigingen waardoor leerstoelen niet of niet tijdig ingevuld worden en de infrastructuur verouderd raakt. Wetenschappers zijn ook maar mensen en gaan hierdoor risicomijdend gedrag vertonen. Zij kiezen daarom voor onderzoeksthema's waar makkelijk externe financiering voor te vinden is. En dat zijn dus de thema's gericht op korte termijn doelen.

De mechanismen waarmee onderzoek in Nederland gestuurd wordt, komen allemaal uit de koker van bestuurders, politici en beleidsmakers. Zij zijn hierin uiterst creatief en overspoelen ons met de eerder genoemde beleidsnota's, toekomstvisie's en strategische plannen. In een log vergadercircuit wordt alles uitgewerkt en vertaald naar financieringsprogramma's. Daarna mogen wij wetenschappers deze programma's zelf draaien. Het is een heel circus van indienen van concrete onderzoeksvoorstellen en doorlopen van peer-review, beoordelings- en adviesprocedures. Er zit meestal een klein jaar tussen de aanvraag en de eventuele toekenning. Een verstikkend systeem dat werkelijk vernieuwend onderzoek in de weg staat.

Ik stel voor, en ik ben zeker niet de eerste, om dit hele systeem af te schaffen. Ik wil hier pleiten voor een compleet andere benadering. Leg de verantwoordelijkheid voor sturing van het onderzoek op basis van zowel kwaliteit als relevantie bij de wetenschappers zelf. Dit levert een enorme besparing op. Verdeel het geld dat dit oplevert onder de leerstoelhouders in Nederland. Elke leerstoelhouder besteedt dit naar eigen inzicht aan onderzoek. Iedere vier jaar zal de leerstoelhouder met de billen bloot moeten en duidelijk moeten maken aan de politici, het publiek en de collega-wetenschappers wat het onderzoek concreet heeft opgeleverd. Om met de woorden van onze rector uit de diërede te spreken: "Doe je de dingen goed en doe je wel de goede dingen". Afhankelijk hiervan behoud je als wetenschapper de toelage of word je gekort. U denkt misschien: klinkt mooi maar wel een beetje naïef. Maar een vergelijkbaar systeem bestaat in Duitsland al jaren. Het wordt met heel veel succes toegepast bij de financiering van het onderzoek van de Max-Planck Instituten. Iedere vijf jaar wordt het onderzoek dat ze gedaan hebben, beoordeeld. Bij de beoordeling gaat het natuurlijk om hoge scores aan publicaties in wetenschappelijk vooraanstaande tijdschriften, zoals Nature en Science. Maar de beoordeelaars kijken ook naar patenten, gecommercialiseerde vindingen, actieve deelname aan maatschappelijke debatten en publieke bewustwording van wetenschappelijke vondsten. De instituten van de Max-Planck Gesellschaft zijn wereldwijd toonaangevend. Ter indicatie: inmiddels zijn meer dan dertig Nobelprijzen toegekend aan Max-Planck wetenschappers. Met hun patentportfolio staan zij wereldwijd in de top 5 als enige academische instelling tussen de grote multinationals. Ook op andere gebieden, zoals het vormen van spin-off bedrijfjes, presteert de Max-Planck Gesellschaft uitzonderlijk goed. Ik wil benadrukken dat fundamenteel nieuwsgierigheidgedreven onderzoek het eerste doel is van de Max-Planck Gesellschaft. Wetenschappers zijn blijkbaar uitstekend in staat om hun eigen verantwoordelijkheid te nemen voor zowel kwaliteit als relevantie.

Denk ook eens aan de hoeveelheid tijd die bij een dergelijk systeem vrij komt! Tijd die we heel nuttig kunnen besteden aan het efficiënt leidinggeven aan onderzoek én natuurlijk aan die andere core-business van het ambt van hoogleraar namelijk het

verzorgen van onderwijs. Als je het hebt over maatschappelijke relevantie, dan ligt onze eerste prioriteit bij het opleiden van jonge mensen tot professionals. De instroom van studenten in de wetenschappelijke opleidingen Scheikunde laten licht stijgende trends zien sinds 2006, al zijn de absolute aantallen nog klein. Aan de andere kant is de arbeidsmarkt voor chemici bijzonder goed en afgestudeerden vinden gemakkelijk een baan. Ik heb hier op verschillende manieren laten zien dat onze samenleving chemici nodig heeft. Studenten van nu moeten kunnen functioneren op het snijvlak van verschillende vakgebieden. Op creatieve wijze hebben we daarom aan de VU gezocht naar mogelijkheden voor nieuwe inter- of multidisciplinaire opleidingen. Scheikunde is daarbij een gewilde partner voor studies in levenswetenschappen, fysica of bedrijfskunde.

Onze faculteit en afdeling zijn daarop ingesprongen met de studierichtingen Farmaceutische Wetenschappen, Medische Natuurwetenschappen en Science, Business & Innovation. Zeker geen slechte keuzes, want sinds 2000 is op onze afdeling het totale aantal studenten meer dan verdubbeld. Maar tegelijkertijd is door reorganisaties en ombuigingen de omvang van de wetenschappelijke staf sterk afgenomen. Er zijn sinds mijn aanstelling in 2000 als universitair docent al vele onderwijsvernieuwingen doorgevoerd. Denk bijvoorbeeld aan de invoering van het Bachelor-Master systeem en de brede of flexibele bachelor. Het tempo waarin deze vernieuwingen werden doorgedrukt lag zo hoog dat de kwaliteit, in mijn ogen, daar duidelijk onder te leiden heeft gehad. Let wel: ik ben niet tegen vernieuwingen. In het afgelopen jaar hebben we met veel voortvarendheid de curricula voor onze basis bacheloropleidingen Scheikunde en Farmaceutische Wetenschappen sterk gemoderniseerd. We hebben ze afgestemd op de behoeftes van zowel studenten als het afnemende veld. Dankzij onze vernieuwingen kunnen studenten zich bezighouden met de grote uitdagingen van deze tijd. Tegelijkertijd blijven theorie en experiment de basis vormen. Studenten en docenten zijn heel enthousiast over de nieuwe curricula. Dat is fijn, maar ik hoop dat we de komende tijd op de ingeslagen weg kunnen doorgaan en dat we enige rust en continuïteit kunnen inbouwen. Een vernieuwing heeft alleen zin als je er ook de vruchten van kunt plukken. Stabiele basisopleidingen die bekend staan om hun kwaliteit zijn makkelijk te promoten bij middelbare scholieren. Ik ben zelf enthousiast betrokken bij de voorlichtingsactiviteiten voor scheikunde. Scholieren van nu verliezen makkelijk de aandacht, maar met een goed verhaal kun je ze prima enthousiast maken. Ze zijn mondig en leggen snel verbanden. Een op de toekomstgerichte studie met een solide naam, spreekt ze aan. Scheikunde is een fantastisch vak. Een vak waarbij je fundamentele wetenschappelijke vragen kunt bestuderen maar waarbij je ook altijd een verband ziet met de wereld om je heen. Ik zoek met veel plezier de huidige en toekomstige generaties studenten op om *de schoonheid van chemie* te demonstreren en uit te leggen.

Mijnheer de rector magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders, ik nader het einde van deze rede. Er is 35 jaar verstreken sinds ik als kleine jongen op de top van de kolenberg in Heerlen stond en de wereld probeerde te begrijpen. Ik heb mijn fascinatie voor magische transformaties laten zien: *de schoonheid van chemie*. Scheikunde, de bio-organische chemie en vooral de organische synthese leiden mij langs de chemische wetten waar ook de biologische processen in de natuur, in al hun pracht, aan moeten voldoen. Dat is wat ik wil begrijpen. Een ijdele wens misschien, maar de zoektocht naar het begrip alleen is al meer dan de moeite waard. De handschoen is mij toegeworpen en ik ga de uitdaging hierbij aan om al het moois, dat ik tijdens deze zoektocht zal vinden, met overgave uit te dragen. Naar mijn studenten

toe, in de verschillende opleidingen die zij bij ons volgen. Naar de samenleving toe: waar is het toch allemaal goed voor? Maar ook naar mijn wetenschappelijke vakbroeders toe. Ik zie de toekomst met veel vertrouwen tegemoet om hier op de VU, in het nieuwe bruisende hart, de Zuidas van Amsterdam, met een jonge en dynamische ploeg en met fantastische collega's het verschil te maken.

Blijft over om iedereen die mij op mijn weg geholpen heeft te bedanken. Het College van Bestuur van de Vrije Universiteit en het Bestuur van de Faculteit der Exacte Wetenschappen dank ik voor het vertrouwen in deze leerstoel en in mij. Uiteraard dank ik ook de vele samenwerkingspartners uit de industrie en de academische wereld. Een aantal mensen wil ik graag speciaal bedanken omdat zij cruciaal geweest zijn voor mijn academische ontwikkeling. Allereerst Aede de Groot. Je steunde me bij de eerste stappen in de wetenschap. En natuurlijk gaat mijn bijzondere dank uit naar mijn leermeester in de synthese Hans Wijnberg maar ook naar Kurt Faber, die mij heeft laten zien dat goede wetenschap altijd ambitieus is. Ludger Wessjohann die mij naar Amsterdam haalde. We waren niet langer dan een half jaar naaste collega's, maar je zette mij op het spoor van de multicomponent-reacties. Heel belangrijk voor de richting van mijn onderzoek waren ook de paar maanden bij het Max-Planck instituut in Dortmund in de groep van Herbert Waldmann. En dan natuurlijk Koop Lammertsma. Het waren roerige tijden de afgelopen jaren. Ik ben blij dat je me de ruimte gaf om mezelf te ontplooien en mijn eigen onderzoekslijnen, die ver van de jouwe afliggen, te volgen. Marinus Groen ik wil je bedanken voor de manier waarop je, heel subtiel, enige sturing aanbracht in mijn vaak wild enthousiaste plannen. En dan natuurlijk mijn groep. Ik heb in de afgelopen jaren enorme steun gehad aan, in willekeurige volgorde: Robin, Daniëlle, Mieke, Bas, Alessia, Edith, Niels, Rachel, Maurice, Dean, Monica, Manoe, Anass, Elwin, Frans, Miep, Judith en de ontelbare studenten die bijgedragen hebben aan het onderzoek. Eelco Ruijter je bent de afgelopen anderhalf jaar een onmisbare rechterhand geworden. En natuurlijk Rob Schmitz. Nu met pensioen, maar tot voor kort mijn aanstekelijk enthousiaste mentor in de toch wel typische VU-organisatie.

Ik ga afsluiten met een woord van dank aan hen die het dichtst bij mij staan. Mijn ouders voor hun onvoorwaardelijke steun en de mogelijkheden die ze mij hebben gegeven om mijn dromen en ambities te volgen. Mijn vrienden, voor het delen van plezier en verdriet, waardoor ik de focus, nodig voor goede wetenschap, kan relativiseren en oog blijf houden voor die prachtige wereld buiten de scheikunde. Marijke, we hebben al heel veel samen meegemaakt, van Wageningen via Graz naar Amsterdam en Haarlem. Mijn werk vergt vaak veel van me, maar ik vergeet niet dat het ook veel van jou vraagt. Je was er steeds als er weer eens iets tegenzat, maar ook als ik wat te vieren had. Het was heerlijk om met je te sparren tijdens de *De Schoonheid van Chemie*. Je hield steeds mijn publiek scherp voor ogen en haalde als Neerlandica en taalkunstenaar de scherpe kantjes van mijn betoog zonder de boodschap af te zwakken. Ik dank je, lieve Marijke, voor het geduld en de steun door alle jaren, zonder jou was dit niet gegaan. En dan mijn kleintjes Sjoerd en Franca. Geweldig om de experimenteerdrijf te zien waarmee jullie de wereld aan het ontdekken zijn. Jullie ver- en bewondering over alles om ons heen, dat is wat moet blijven! Het is aan jullie dat ik deze rede opdraag!

Ik heb gezegd.